

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

FA

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGEÉE DE
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Délai : 29.07.00

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE OU DE LA DECLARATION

(règle 44.1 du PCT)

Destinataire	<p>CABINET REGIMBEAU A l'att. de MARTIN, Jean-Jacques 26, avenue Kléber F-75116 Paris FRANCE</p>
	<p>ARRIVE LE 31 MAI 2000 CABINET REGIMBEAU</p>

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 340473/17947	Date d'expédition (jour/mois/année) 29/05/2000
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 00065	POUR SUITE A DONNER voir les paragraphes 1 et 4 ci-après Date du dépôt international (jour/mois/année) 14/01/2000
Déposant LABORATOIRES ARKOPHARMA et al.	

1. Il est notifié au déposant que le rapport de recherche internationale a été établi et lui est transmis ci-joint.

Dépôt de modifications et d'une déclaration selon l'article 19 :

Le déposant peut, s'il le souhaite, modifier les revendications de la demande internationale (voir la règle 46):

Quand? Le délai dans lequel les modifications doivent être déposées est de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ; pour plus de précisions, voir cependant les notes figurant sur la feuille d'accompagnement.

Où? Directement auprès du Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse
n° de télécopieur: (41-22)740.14.35

Pour des instructions plus détaillées, voir les notes sur la feuille d'accompagnement.

2. Il est notifié au déposant qu'il ne sera pas établi de rapport de recherche internationale et la déclaration à cet effet, prévue à l'article 17.2.a), est transmise ci-joint.

3. En ce qui concerne la réserve pouvant être formulée, conformément à la règle 40.2, à l'égard du paiement d'une ou de plusieurs taxes additionnelles, il est notifié au déposant que

la réserve ainsi que la décision y relative ont été transmises au Bureau international en même temps que la requête du déposant tendant à ce que le texte de la réserve et celui de la décision en question soient notifiés aux offices désignés.

la réserve n'a encore fait l'objet d'aucune décision; dès qu'une décision aura été prise, le déposant en sera avisé.

4. **Mesure(s) consécutive(s) :** Il est rappelé au déposant ce qui suit:

Peu après l'expiration d'un délai de 18 mois à compter de la date de priorité, la demande internationale sera publiée par le Bureau international. Si le déposant souhaite éviter ou différer la publication, il doit faire parvenir au Bureau international une déclaration de retrait de la demande internationale, ou de la revendication de priorité, conformément aux règles 90bis.1 et 90bis.3, respectivement, avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale.

Dans un délai de 19 mois à compter de la date de priorité, le déposant doit présenter la demande d'examen préliminaire international s'il souhaite que l'ouverture de la phase nationale soit reportée à 30 mois à compter de la date de priorité (ou même au-delà dans certains offices).

Dans un délai de 20 mois à compter de la date de priorité, le déposant doit accomplir les démarches prescrites pour l'ouverture de la phase nationale auprès de tous les offices désignés qui n'ont pas été élus dans la demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou qui ne pouvaient pas être élus parce qu'ils ne sont pas liés par le chapitre II.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Nina Vercio
--	---

NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220

Les présentes notes sont destinées à donner les instructions essentielles concernant le dépôt de modifications selon l'article 19. Les notes sont fondées sur les exigences du Traité de coopération en matière de brevets (PCT), du règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT. En cas de divergence entre les présentes notes et ces exigences, ce sont ces dernières qui priment. Pour de plus amples renseignements, on peut aussi consulter le Guide du déposant du PCT, qui est une publication de l'OMPI.

Dans les présentes notes, les termes "article", "règle" et "instruction" renvoient aux dispositions du traité, de son règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT, respectivement.

INSTRUCTIONS CONCERNANT LES MODIFICATIONS SELON L'ARTICLE 19

Après réception du rapport de recherche internationale, le déposant a la possibilité de modifier une fois les revendications de la demande internationale. On notera cependant que, comme toutes les parties de la demande internationale (revendications, description et dessins) peuvent être modifiées au cours de la procédure d'examen préliminaire international, il n'est généralement pas nécessaire de déposer de modifications des revendications selon l'article 19 sauf, par exemple, au cas où le déposant souhaite que ces dernières soient publiées aux fins d'une protection provisoire ou a une autre raison de modifier les revendications avant la publication internationale. En outre, il convient de rappeler que l'obtention d'une protection provisoire n'est possible que dans certains Etats.

Quelles parties de la demande internationale peuvent être modifiées?

Selon l'article 19, les revendications exclusivement.

Durant la phase internationale, les revendications peuvent aussi être modifiées (ou modifiées à nouveau) selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international. La description et les dessins ne peuvent être modifiées que selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

Lors de l'ouverture de la phase nationale, toutes les parties de la demande internationale peuvent être modifiées selon l'article 28 ou, le cas échéant, selon l'article 41.

Quand?

Dans un délai de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ou de 16 mois à compter de la date de priorité, selon l'échéance la plus tardive. Il convient cependant de noter que les modifications seront réputées avoir été reçues en temps voulu si elles parviennent au Bureau international après l'expiration du délai applicable mais avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale (règle 46.1).

Où ne pas déposer les modifications?

Les modifications ne peuvent être déposées qu'auprès du Bureau international; elles ne peuvent être déposées ni auprès de l'office récepteur ni auprès de l'administration chargée de la recherche internationale (règle 46.2).

Lorsqu'une demande d'examen préliminaire international a été/est déposée, voir plus loin.

Comment?

Soit en supprimant entièrement une ou plusieurs revendications, soit en ajoutant une ou plusieurs revendications nouvelles ou encore en modifiant le texte d'une ou de plusieurs des revendications telles que déposées.

Une feuille de remplacement doit être remise pour chaque feuille des revendications qui, en raison d'une ou de plusieurs modifications, diffère de la feuille initialement déposée.

Toutes les revendications figurant sur une feuille de remplacement doivent être numérotées en chiffres arabes. Si une revendication est supprimée, il n'est pas obligatoire de renumérotter les autres revendications. Chaque fois que des revendications sont renumérotées, elles doivent l'être de façon continue (instruction 205.b)).

Les modifications doivent être effectuées dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Quels documents doivent/peuvent accompagner les modifications?

Lettre (Instruction 205.b)):

Les modifications doivent être accompagnées d'une lettre.

La lettre ne sera pas publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées. Elle ne doit pas être confondue avec la "déclaration selon l'article 19.1)" (voir plus loin sous "Déclaration selon l'article 19.1").

La lettre doit être rédigée en anglais ou en français, au choix du déposant. Cependant, si la langue de la demande internationale est l'anglais, la lettre doit être rédigée en anglais; si la langue de la demande internationale est le français, la lettre doit être rédigée en français.

NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220 (suite)

La lettre doit indiquer les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées. Elle doit indiquer en particulier, pour chaque revendication figurant dans la demande internationale (étant entendu que des indications identiques concernant plusieurs revendications peuvent être groupées), si

- i) la revendication n'est pas modifiée;
- ii) la revendication est supprimée;
- iii) la revendication est nouvelle;
- iv) la revendication remplace une ou plusieurs revendications telles que déposées;
- v) la revendication est le résultat de la division d'une revendication telle que déposée.

Les exemples suivants illustrent la manière dont les modifications doivent être expliquées dans la lettre d'accompagnement:

1. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 48 et qu'à la suite d'une modification de certaines revendications il s'élève à 51]:
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées portant les mêmes numéros; revendications 30, 33 et 36 pas modifiées; nouvelles revendications 49 à 51 ajoutées."
2. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 15 et qu'à la suite d'une modification de toutes les revendications il s'élève à 11]:
Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées 1 à 11."
3. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 14 et que les modifications consistent à supprimer certaines revendications et à en ajouter de nouvelles]:
"Revendications 1 à 6 et 14 pas modifiées; revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées." ou
"Revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées; toutes les autres revendications pas modifiées."
4. [Lorsque plusieurs sortes de modifications sont faites]:
"Revendications 1-10 pas modifiées; revendications 11 à 13, 18 et 19 supprimées; revendications 14, 15 et 16 remplacées par la revendication modifiée 14; revendication 17 divisée en revendications modifiées 15, 16 et 17; nouvelles revendications 20 et 21 ajoutées."

"Déclaration selon l'article 19.1)" (Règle 46.4)

Les modifications peuvent être accompagnées d'une déclaration expliquant les modifications et précisant l'incidence que ces dernières peuvent avoir sur la description et sur les dessins (qui ne peuvent pas être modifiés selon l'article 19.1)).

La déclaration sera publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées.

Elle doit être rédigée dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Elle doit être succincte (ne pas dépasser 500 mots si elle est établie ou traduite en anglais).

Elle ne doit pas être confondue avec la lettre expliquant les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées, et ne la remplace pas. Elle doit figurer sur une feuille distincte et doit être munie d'un titre permettant de l'identifier comme telle, constitué de préférence des mots "Déclaration selon l'article 19.1)"

Elle ne doit contenir aucun commentaire dénigrant relatif au rapport de recherche internationale ou à la pertinence des citations que ce dernier contient. Elle ne peut se référer à des citations se rapportant à une revendication donnée et contenues dans le rapport de recherche internationale qu'en relation avec une modification de cette revendication.

Conséquence du fait qu'une demande d'examen préliminaire international ait déjà été présentée

Si, au moment du dépôt de modifications effectuées en vertu de l'article 19, une demande d'examen préliminaire international a déjà été présentée, le déposant doit de préférence, lors du dépôt des modifications auprès du Bureau international, déposer également une copie de ces modifications auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 62.2a), première phrase).

Conséquence au regard de la traduction de la demande internationale lors de l'ouverture de la phase nationale

L'attention du déposant est appelée sur le fait qu'il peut avoir à remettre aux offices désignés ou élus, lors de l'ouverture de la phase nationale, une traduction des revendications telles que modifiées en vertu de l'article 19 au lieu de la traduction des revendications telles que déposées ou en plus de celle-ci.

Pour plus de précisions sur les exigences de chaque office désigné ou élu, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 340473/17947	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 00/00065	Date du dépôt international (jour/mois/année) 14/01/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 14/01/1999
Déposant LABORATOIRES ARKOPHARMA et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégué,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégué est la Figure n°

suggérée par le déposant.

parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No
PCT/FR 00/00065

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K35/78 A61P3/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 009, no. 260 (C-309), 17 octobre 1985 (1985-10-17) & JP 60 114153 A (OOSAKA YAKUHIN KENKYUSHO:KK), 20 juin 1985 (1985-06-20) abrégé ---	1, 6, 11
X /	EP 0 456 023 A (NESTLE SA) 13 novembre 1991 (1991-11-13) colonne 1, ligne 14 - ligne 37 --- -/-	1

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
22 mai 2000	29/05/2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Rempp, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

nde Internationale No
PCT/FR 00/00065

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>ADRIAN G. PASCHKA ET AL.: "INDUCTION OF APOPTOSIS IN PROSTATE CANCER CELL LINES BY THE GREEN TEA COMPONENT, (-)-EPIGALLOCATECHIN-3-GALLATE." CANCER LETTERS, vol. 130, no. 1-2, 14 aout 1998 (1998-08-14), pages 1-7, XP002117137 NEW YORK, NY, US ISSN: 0304-3835</p> <p>-----</p>	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Ande Internationale No

PCT/FR 00/00065

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
JP 60114153	A	20-06-1985			AUCUN
EP 0456023	A	13-11-1991	CH	680854 A	30-11-1992
			AT	107299 T	15-07-1994
			AU	635635 B	25-03-1993
			AU	7595991 A	14-11-1991
			CA	2041934 A	10-11-1991
			DE	69102490 D	21-07-1994
			DE	69102490 T	29-09-1994
			ES	2055485 T	16-08-1994
			IE	65968 B	29-11-1995
			IN	171738 A	26-12-1992
			JP	5086049 A	06-04-1993
			NZ	238069 A	26-03-1992
			PT	97582 A, B	28-02-1992
			US	5107000 A	21-04-1992
			ZA	9103142 A	25-03-1992

PTO/PCT Rec'd 25 JUL 2000
PCT

Réservé à l'office récepteur

REQUETE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Demande internationale n°

Date du dépôt international

Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Référence du dossier du déposant ou du mandataire (*facultatif*)
(12 caractères au maximum) 340473/17947

Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION

COMPOSITION POUR LE TRAITEMENT DE L'OBESITE ET PROCEDE DE TRAITEMENT ESTHETIQUE

Cadre n° II DEPOSANT

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

LABORATOIRES ARKOPHARMA
1ère Avenue 2709
M L I D de CARROS LE BROC
06510 CARROS
FRANCE

Cette personne est aussi inventeur.

n° de téléphone

n° de télécopieur

n° de télécopieur

Nationalité (nom de l'Etat) : FR

Domicile (nom de l'Etat) : FR

Cette personne est tous les Etats désignés tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique les Etats-Unis d'Amérique seulement les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Cadre n° III AUTRE(S) DEPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

ROMBI Max
Via Degli Inglesi 49
BORDIGHERA 18022
ITALIE

Cette personne est :

déposant seulement

déposant et inventeur

inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) : FR

Domicile (nom de l'Etat) : IT

Cette personne est tous les Etats désignés tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique les Etats-Unis d'Amérique seulement les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRESENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme: mandataire représentant commun

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

MARTIN Jean-Jacques, SCHRIMPF Robert, AHNER Francis,
WARCOIN Jacques, TEXIER Christian, LE FORESTIER Eric
CABINET REGIMBEAU
26 Avenue Kléber
75116 PARIS - FRANCE

n° de téléphone

01 45 00 92 02

n° de télécopieur

01 45 00 46 12

n° de télécopieur

Adresse pour la correspondance: cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Cadre n° V DÉSIGNATION D'ÉTATS

Les désignations suivantes sont faites conformément à la règle 4.9.a) (cocher les cases appropriées: une au moins doit l'être) :

Brevet régional

AP Brevet ARIPO : GH Ghana, GM Gambie, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Soudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ République-Unie de Tanzanie, UG Ouganda, ZW Zimbabwe et tout autre État qui est un État contractant du Protocole de Harare et du PCT

EA Brevet eurasien : AM Arménie, AZ Azerbaïdjan, BY Bélarus, KG Kirghizistan, KZ Kazakhstan, MD République de Moldova, RU Fédération de Russie, TJ Tadjikistan, TM Turkménistan et tout autre État qui est un État contractant de la Convention sur le brevet eurasien et du PCT

EP Brevet européen : AT Autriche, BE Belgique, CH et LI Suisse et Liechtenstein, CY Chypre, DE Allemagne, DK Danemark, ES Espagne, FI Finlande, FR France, GB Royaume-Uni, GR Grèce, IE Irlande, IT Italie, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Pays-Bas, PT Portugal, SE Suède et tout autre État qui est un État contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT

OA Brevet OAPI : BF Burkina Faso, BJ Bénin, CF République centrafricaine, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroun, GA Gabon, GN Guinée, GW Guinée-Bissau, ML Mali, MR Mauritanie, NE Niger, SN Sénégal, TD Tchad, TG Togo et tout autre État qui est un État membre de l'OAPI et un État contractant du PCT (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée)

Brevet national (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée) :

AE Émirats arabes unis

AL Albanie

AM Arménie

AT Autriche

AU Australie

AZ Azerbaïdjan

BA Bosnie-Herzégovine

BB Barbade

BG Bulgarie

BR Brésil

BY Bélarus

CA Canada

CH et LI Suisse et Liechtenstein

CN Chine

CR Costa Rica

CU Cuba

CZ République tchèque

DE Allemagne

DK Danemark

DM Dominique

EE Estonie

ES Espagne

FI Finlande

GB Royaume-Uni

GD Grenade

GE Géorgie

GH Ghana

GM Gambie

HR Croatie

HU Hongrie

ID Indonésie

IL Israël

IN Inde

IS Islande

JP Japon

KE Kenya

KG Kirghizistan

KP République populaire démocratique de Corée

KR République de Corée

KZ Kazakhstan

LC Sainte-Lucie

LK Sri Lanka

LR Liberia

LS Lesotho

LT Lituanie

LU Luxembourg

LV Lettonie

MA Maroc

MD République de Moldova

MG Madagascar

MK Ex-République yougoslave de Macédoine

MN Mongolie

MW Malawi

MX Mexique

NO Norvège

NZ Nouvelle-Zélande

PL Pologne

PT Portugal

RO Roumanie

RU Fédération de Russie

SD Soudan

SE Suède

SG Singapour

SI Slovénie

SK Slovaquie

SL Sierra Leone

TJ Tadjikistan

TM Turkménistan

TR Turquie

TT Trinité-et-Tobago

TZ République-Unie de Tanzanie

UA Ukraine

UG Ouganda

US États-Unis d'Amérique

UZ Ouzbékistan

VN Viet Nam

YU Yougoslavie

ZA Afrique du Sud

ZW Zimbabwe

Cases réservées pour la désignation d'États qui sont devenus parties au PCT après la publication de la présente feuille :

.....

.....

Déclaration concernant les désignations de précaution : outre les désignations faites ci-dessus, le déposant fait aussi conformément à la règle 4.9.b) toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT, à l'exception de toute désignation indiquée dans le cadre supplémentaire comme étant exclue de la portée de cette déclaration. Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont faites sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité doit être considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai. (La confirmation (y compris les taxes) doit parvenir à l'office récepteur dans le délai de 15 mois.)

Cadre n° VI REVENDICATION DE PRIORITE			D'autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire.		
Date de dépôt de la demande antérieure (jour/mois/année)	Numéro de la demande antérieure	Lorsque la demande antérieure est une :			
		demande nationale : pays	demande régionale :* office régional	demande internationale : office récepteur	
(1) 14/01/99	99 00328	FRANCE			
(2)					
(3)					

L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (seulement si la demande antérieure a été déposée auprès de l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur) indiquées ci-dessus au(x) point(s) :

* Si la demande antérieure est une demande ARIPO, il est obligatoire d'indiquer dans le cadre supplémentaire au moins un pays partie à la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle pour lequel cette demande antérieure a été déposée (règle 4.10.b)ii)). Voir le cadre supplémentaire.

Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGEÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Choix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) (si plusieurs administrations chargées de la recherche internationale sont compétentes pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie; le code à deux lettres peut être utilisé) :
ISA / EP

Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche (si une recherche antérieure a été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale ou demandée à cette dernière) :

Date (jour/mois/année)	Numéro	Pays (ou office régional)
30 SEPTEMBRE 1999	FA 567602	OEB

Cadre n° VIII BORDEREAU; LANGUE DE DÉPÔT

La présente demande internationale contient le nombre de feuillets suivant :

requête	: 3
description (sauf partie réservée au listage des séquences)	: 11
revendications	: 3
abrégé	: 1
dessins	:
partie de la description réservée au listage des séquences	:
Nombre total de feuillets	: 18

Le ou les éléments cochés ci-après sont joints à la présente demande internationale :

- feuille de calcul des taxes
- pouvoir distinct signé à suivre (2)
- copie du pouvoir général; numéro de référence, le cas échéant :
- explication de l'absence d'une signature
- document(s) de priorité indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s) :
- traduction de la demande internationale en (langue) :
- indications séparées concernant des micro-organismes ou autre matériel biologique déposés
- listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés sous forme déchiffrable par ordinateur
- autres éléments (préciser) : Copie du Rapport de Recherche

Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé :

Langue de dépôt de la demande internationale : Français

Cadre n° IX SIGNATURE DU DÉPOSANT OU DU MANDATAIRE

A côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête, à quel titre l'intéressé signe.

AHNER Francis

CABINET RECHIMBEAU
CONSEILS EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
26, Avenue Kleber
75116 PARIS FRANCE

Réserve à l'office récepteur

1. Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale :	2. Dessins : <input type="checkbox"/> reçus : <input type="checkbox"/> non reçus :
3. Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale :	
4. Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT :	
5. Administration chargée de la recherche internationale (si plusieurs sont compétentes) : ISA /	6. <input type="checkbox"/> Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche.

Réserve au Bureau international

Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international :



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 35/78, A61P 3/00		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/41708
			(43) Date de publication internationale: 20 juillet 2000 (20.07.00)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00065	(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARipo (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BI, CP, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Date de dépôt international: 14 janvier 2000 (14.01.00)	
(30) Données relatives à la priorité: 99/00328 14 janvier 1999 (14.01.99) FR	
(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): LABORATOIRES ARKOPHARMA [FR/FR]; 2709 1 ^{re} Avenue, MLID de Carros Le Broc, F-06510 Carros (FR).	
(72) Inventeur; et	
(75) Inventeur/Déposant (<i>US seulement</i>): ROMBI, Max [FR/IT]; Via Degli Inglesi 49, I-18022 Bordighera (IT).	
(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Reginbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).	
	Publiée
	<i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>

(54) Title: COMPOSITION FOR TREATING OBESITY AND AESTHETIC TREATMENT METHOD

(54) Titre: COMPOSITION POUR LE TRAITEMENT DE L'OBESITE ET PROCEDE DE TRAITEMENT ESTHETIQUE

(57) Abstract

The invention concerns a composition for curative and prophylactic treatment of obesity, comprising a green tea extract rich in cathecols, in particular containing 20 to 50 % by volume of cathecols expressed in epigallocatechol gallate (EGCG).

(57) Abrégé

L'invention concerne une composition pour le traitement curatif et prophylactique de l'obésité, comprenant un extrait de thé vert riche en catéchols, en particulier contenant de 20 à 50 % en masse de catéchols exprimés en gallate d'épigallocatéchol (GEGC).

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lithuanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
RJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Liberia	SG	Singapour		
EE	Estonie						

COMPOSITION POUR LE TRAITEMENT DE L'OBESITE ET PROCEDE DE
TRAITEMENT ESTHETIQUE

La présente invention concerne le domaine général du
5 traitement de l'obésité. Elle vise en particulier des
compositions pour le traitement curatif et prophylactique de
l'obésité, mais elle se rapporte également au traitement
esthétique d'un être humain pour améliorer sa silhouette.

10 L'objectif thérapeutique en matière d'obésité est bien
défini: il s'agit soit de permettre au sujet de perdre du poids
de façon significative, soit d'aider le sujet à conserver un
niveau de poids aussi bas que souhaitable.

Plusieurs types d'approches ont été envisagés à ce jour.

15 Les approches nutritionnelles visent à réduire l'apport
d'énergie sous forme d'aliments. Cela peut se faire en réduisant
drastiquement les apports énergétiques ou en remplaçant des
nutriments énergétiques par d'autres qui le sont moins: tels que
les graisses non digestibles de substitution, les triglycérides
structurés à assimilation réduite ou les fibres alimentaires non
20 assimilables.

Les approches thérapeutiques peuvent avoir des cibles
diverses.

• La réduction de la prise alimentaire peut être le premier
objectif. La réduction de la prise alimentaire peut être
25 recherchée par l'utilisation de substances anorexigènes, dont
les effets à court terme sont montrés, mais dont la durée
d'utilisation est limitée à cause d'effets secondaires
indésirables. En fait, très peu de ces produits sont
véritablement utilisables et leur efficacité à long terme reste
30 très discutée. De nouvelles molécules sont en cours d'évaluation
ou pourraient l'être dans un avenir proche, mais leur intérêt
reste encore à démontrer.

• Un deuxième objectif peut être l'augmentation de la dépense
énergétique par l'utilisation des substances thermogéniques

agissant au niveau central ou périphérique. L'utilisation de ces substances reste encore limitée.

• Un troisième objectif est de réduire l'assimilation des lipides alimentaires, voire éventuellement celle des glucides.

5 Il s'agit d'une approche plus récente mais qui connaît un intérêt grandissant. Une réduction de l'assimilation des lipides alimentaires peut être obtenue soit par une réduction de l'activité des enzymes digestives concernées, soit en modifiant les propriétés des interfaces transportant les molécules 10 lipidiques, émulsions, vésicules ou micelles.

L'usage traditionnel du thé est sous forme de tisane, pour laquelle on utilise l'extrémité des tiges, comportant les deux dernières feuilles et le bourgeon. Après la récolte, ces feuilles peuvent être soumises à une fermentation, entraînant 15 une transformation des substances chimiques qu'elles renferment et notamment des catéchols, ce qui correspond au thé noir ou bien séchées immédiatement donnant ainsi le thé vert.

Outre les catéchols, le thé renferme de la caféine dont l'effet diurétique est bien connu. Cet effet diurétique est à 20 l'origine de l'usage traditionnel du thé vert comme plante médicinale pour favoriser l'élimination rénale de l'eau, que ce soit dans les troubles urinaires ou en complément de régimes amaigrissants. La présence de caféine est également à l'origine de l'usage traditionnel du thé dans les états de fatigue 25 (asthénie).

De nombreuses études épidémiologiques réalisées sur certaines populations ont clairement démontré les effets bénéfiques de l'ingestion chronique du thé, et plus particulièrement du thé vert. Ainsi, la consommation de thé vert 30 à long terme serait anti-athérogène du fait de ses effets hypcholestérolémiant (Muramatsu et al. 1986, Yang et al. 1997) et sa capacité à prévenir l'oxydation des LDL dans la circulation (Tijburg et al. 1997). Le thé vert est également reconnu pour ces effets anti-mutagène et anti-cancérogène.

Ainsi, il a été montré que le thé vert réduisait de manière significative le risque de cancers colorectaux, de la peau et du sein (Blot et al. 1997, Conney et al. 1997, Dreosti et al. 1997, Jankun et al. 1997, Ji et al. 1997).

5 L'usage traditionnel du thé vert comme diurétique se fait actuellement sous forme de tisanes, d'extrait liquides, de poudre de plantes ou d'extraits en gélules ou comprimés. Dans ces différentes formes, le thé vert, souvent associé à une autre plante diurétique, est généralement utilisé à une dose 10 correspondant à 1 à 3 g de plante par jour.

Dans le cadre du screening de propriétés pharmacologiques de différentes plantes, il a été découvert que des extraits de thé vert avaient des propriétés remarquables permettant de les utiliser dans le traitement de l'obésité.

15 Le corps humain dépense en permanence de l'énergie pour son fonctionnement. Cette dépense énergétique a trois origines: le métabolisme, le travail musculaire et la thermogenèse qui correspond à l'énergie dépensée par l'organisme pour maintenir une température constante.

20 La dépense énergétique est compensée par l'énergie apportée par l'assimilation des aliments. Si l'apport énergétique de la ration alimentaire est strictement identique à la dépense énergétique, l'individu conserve un poids stable. Si l'apport énergétique est excédentaire, l'organisme stocke cette énergie 25 sous forme de graisses (augmentation du poids) et s'il est déficitaire, l'organisme puise l'énergie qui lui manque en brûlant les graisses stockées (perte de poids). Toutefois, dans cette dernière situation de déficit énergétique rencontrée au cours des régimes amaigrissants, l'organisme va réagir pour 30 économiser de l'énergie et réduire la thermogenèse. C'est le mécanisme de contrôle qui explique l'échec des régimes amaigrissants. En effet, après quelques semaines de perte de poids, les individus voient leur poids se stabiliser. S'ils

veulent continuer à maigrir, ils doivent réduire encore leur alimentation.

On comprend donc tout l'intérêt de pouvoir augmenter de façon permanente la thermogenèse, notamment en période de régime 5 hypocalorique où elle est abaissée. Différentes substances chimiques stimulent la thermogenèse, telles que la nicotine, l'éphédrine, l'aspirine, la caféine, etc., mais aucune d'entre elles n'a permis de réaliser un médicament pour le traitement de l'obésité dans la mesure où les doses nécessaires pour obtenir 10 une augmentation de la thermogenèse entraînaient des effets secondaires importants, incompatibles avec un traitement nécessairement de longue durée, s'étendant généralement sur plusieurs mois.

Cet objectif a été atteint conformément à la présente 15 invention grâce à une composition pour le traitement curatif et prophylactique de l'obésité, comprenant un extrait de thé vert, *Camellia sinensis*, riche en catéchols.

La présente invention vise également l'utilisation d'un extrait ou d'une poudre de thé vert doté de propriétés anti- 20 lipase et/ ou thermogénique, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement curatif et prophylactique de l'obésité.

La présente invention s'étend enfin à un procédé de traitement esthétique d'un être humain pour améliorer sa silhouette, caractérisé en ce qu'il implique l'administration 25 par voie orale d'un extrait de thé vert enrichi en catéchols pour engendrer une perte de poids ou maintenir un niveau de poids aussi bas que souhaitable.

Dans le cadre de la présente invention, l'extrait de thé vert contient de 20 à 50%, en particulier de 20 à 30% en masse 30 de catéchols exprimés en gallate d'épigallocatéchol (GEGC)..

La teneur en catéchols, exprimée en gallate d'épigallocatéchol (GEGC), est par exemple avantageusement déterminée dans le cadre de la présente invention par la mise en œuvre de la méthode analytique décrite ci-après.

On opère par chromatographie liquide.

Solution à examiner : A 0,200 g d'extrait, on ajoute 80 ml de méthanol R. On place sous agitation magnétique pendant 5 min., puis dans un bain à ultrasons pendant 5 min. On filtre sur papier et on complète le volume à 100 ml avec le même solvant. On dilue la solution au cinquième dans le méthanol R.

Solution mère de caféine : On dissout 30 mg de caféine dans du méthanol et on complète à 100 ml avec le même solvant.

10 Solution mère de gallate d'épigallocatéchol : On dissout 6 mg de gallate d'épigallocatéchol (GEGC) dans du méthanol et on complète à 10 ml avec le même solvant.

Solution témoin : On prélève 1 ml de chaque solution mère et on complète à 10 ml avec le même solvant.

15 La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne en acier inoxydable de 250 mm de longueur et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm remplie de gel de silice octadécylsililé pour chromatographie R (5 μ m) thermostatée à 20°C (Nucléosil C18) et d'une précolonne ayant les mêmes caractéristiques que la colonne,

20 - comme phase mobile, à un débit de 1 ml/min, un mélange d'une solution aqueuse d'acide acétique glacial à 2% V/V (A) et d'acétonitrile (B) dont le gradient d'élution linéaire est le suivant :

Temps (min)	A (%)	B (%)
0	95	5
5	95	5
10	90	10
17	85	15
30	82	18
35	82	18
40	95	5

On injecte séparément, au moins 2 fois, 10 μ l de chacune des solutions. On ajuste la sensibilité du détecteur de façon à obtenir des pics dont la hauteur représente 50% au minimum de l'échelle totale de l'enregistreur.

5 On calcule la teneur en caféine, pour cent, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{SCE}{SCT} \times \frac{MCT}{MCE} \times 0,05$$

SCE : surface du pic correspondant à la caféine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner

10 SCT : surface du pic correspondant à la caféine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin

MCE : prise d'essai d'extrait dans la solution à examiner, exprimée en grammes

MCT : prise d'essai de caféine dans la solution témoin, exprimée 15 en milligrammes.

On calcule la teneur en catéchols exprimés en gallate d'épigallocatéchol (GEGC), pour cent, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{\sum SE}{ST} \times \frac{MT}{ME} \times 0,5$$

20 ESE : somme des surfaces des pics (2-5-6-7-8) correspondant aux catéchols dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner

ST : surface du pic correspondant au GEGC dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin

25 ME : prise d'essai d'extrait dans la solution à examiner, exprimée en grammes

MT : prise d'essai de GEGC dans la solution témoin, exprimée en milligrammes.

Il convient de préciser que le gallate d'épigallocatéchol représente en moyenne environ 70 % de l'ensemble des catéchols présents dans un extrait de thé vert, avec une fourchette comprise entre 50 et 90 %.

5 Selon une caractéristique particulière de la présente invention, l'extrait de thé vert contient de 5 à 10% en masse de caféine.

10 Selon une autre caractéristique de l'invention, l'extrait de thé vert présente un rapport de la concentration en catéchols à la concentration en caféine compris entre 2 et 10.

15 Selon une caractéristique préférentielle de l'invention, l'extrait de thé vert est titré de manière à permettre l'administration d'une dose journalière de 250 à 500 mg, de préférence d'environ 375 mg de catéchols par jour et de 50 à 200 mg, de préférence d'environ 150 mg de caféine par jour.

L'augmentation de la thermogenèse chez le rat par un extrait de thé vert selon l'invention a été étudiée selon le protocole suivant :

20 On mesure la consommation d'oxygène des rats, maintenus dans une enceinte hermétique pendant deux heures et plus, après l'administration du produit testé. La dépense énergétique étant proportionnelle à la consommation d'oxygène, cette technique permet de mesurer l'augmentation de la thermogenèse, le métabolisme de base et le travail musculaire étant constant 25 avant et après traitement.

Le produit testé était un extrait de thé vert contenant 24,7% de catéchols et 8,35% de caféine.

Les résultats suivants ont été obtenus :

Témoins: $0,06 \text{ w/kg}^{0,75}$

30 $0,5 \text{ mg d'extrait/kg: } 0,45 \text{ w/kg}^{0,75}$

$1,0 \text{ mg d'extrait/kg: } 0,81 \text{ w/kg}^{0,75}$

$2,0 \text{ mg d'extrait/kg: } 1,10 \text{ w/kg}^{0,75}$

L'augmentation de la thermogenèse chez l'homme par un extrait de thé vert selon l'invention a également été déterminée.

Une étude similaire a été réalisée sur 10 volontaires 5 recevant à chaque repas soit 500 mg d'un extrait de thé vert (correspondant à 125 mg de catéchols et à 50 mg de caféine), soit 50 mg de caféine, soit un placebo.

La dépense énergétique totale sur 24h montrait une augmentation statistiquement significative ($p < 0,01$) en faveur 10 de l'extrait: 9.867 kJ contre 9.538 kJ pour le placebo et 9.599 kJ pour la caféine.

Ces résultats démontrent la capacité d'un extrait de thé vert selon l'invention à augmenter significativement la thermogenèse. Cette propriété n'est pas liée à la teneur en 15 caféine de l'extrait, puisque l'administration de caféine seule, à la même dose que celle apportée par l'extrait de thé vert, n'augmente pas la thermogenèse.

De plus, le fait que la baisse significative du Quotient Respiratoire ne soit pas accompagnée d'une augmentation de 20 l'excrétion urinaire d'azote, permet de conclure à une augmentation de l'oxydation des lipides, ce qui est le but recherché dans tout traitement de l'obésité.

Il a enfin pu être démontré que l'extrait de thé vert selon l'invention conduisait à une inhibition des lipases digestives. 25 Une étude *in vitro* a en effet permis de démontrer que l'extrait de thé vert à la dose de 6 mg d'extrait pour 100 mg de lipides, permettait de supprimer partiellement l'émulsification des lipides, tant en milieu gastrique qu'intestinal. Lorsque l'on sait que l'émulsification des lipides est l'étape indispensable 30 à l'action des lipases sur les lipides alimentaires, ces résultats peuvent expliquer la capacité d'inhibition des lipases digestives.

Une autre étude *in vitro*, réalisée dans des conditions reproduisant les conditions physiologiques (action successive

sur la trioléine de la lipase gastrique puis de la lipase pancréatique) a démontré que l'extrait de thé vert, à la dose de 6mg/100mg de lipides, permettait une inhibition presque totale de la lipase gastrique (89% d'inhibition) et partielle de la 5 lipase pancréatique (32% d'inhibition) soit une inhibition de la lipolyse totale de près de 40%.

L'utilisation d'une poudre de thé vert intrinsèquement plus faiblement dosée en catéchols et/ou en caféine, mais en une quantité plus importante permettant de fabriquer un médicament 10 doté de propriétés anti-lipase et/ou thermogénique, entre bien sûr également dans le cadre de la présente invention.

Dans le cadre de la présente invention, des travaux in vitro ont été conduits pour démontrer l'existence d'une synergie entre le gallate d'épigallocatéchol et la caféine. Ces travaux 15 ont été réalisés sur un modèle pharmacologique ex vivo de thermogenèse. Le principe est de mesurer la consommation d'oxygène d'un échantillon de tissu adipeux brun de rat ; la consommation d'oxygène est proportionnelle à la thermogenèse induite dans le tissu adipeux par les différentes substances 20 testées.

Les résultats ci-dessous indiquent l'augmentation de consommation d'oxygène en fonction de la concentration en GEGC et/ou en caféine.

Caféine	100 µM	0	0	100 µM	100 µM
GEGC	0	100 µM	200 µM	100 µM	200 µM
Augmentation de consommation d'oxygène	Sans effet	Sans effet	+ 40 %	Sans effet	+ 140 %

Ces résultats démontrent bien l'existence d'une synergie de stimulation de la thermogenèse pour une concentration de 200 μ M de GEGC et 100 μ M de caféine, soit un rapport CEGC / caféine de 2.

5 Compte tenu des autres effets pharmacologiques de la caféine (tachycardie, insomnie), il peut donc être souhaitable pour augmenter la thermogenèse de limiter la quantité de caféine et d'augmenter le rapport GEGC / caféine. C'est pour cette raison que, selon une variante avantageuse de l'invention, ce
10 rapport sera de préférence compris entre 2 et 10.

Exemple d'obtention d'un extrait de thé vert

Le thé vert renferme en moyenne 6 à 7% de catéchols et 2 à 3% de caféine.

15 Afin d'obtenir les propriétés d'augmentation de la thermogenèse et d'inhibition des lipases digestives décrites ci-dessus, un apport suffisant en catéchols est nécessaire. Il est donc nécessaire de procéder à une extraction du thé vert permettant d'obtenir un extrait suffisamment concentré en catéchols.

20 A titre d'exemple, le procédé d'extraction suivant peut être mis en œuvre: 1 kg d'extrémités de tiges, comportant les deux dernières feuilles et le bourgeon, de thé vert broyées sont extraites par percolation pendant 6 à 8h avec 10 kg d'éthanol à 80% (m/m). Après filtration, l'extrait est concentré sous vide
25 partiel à une température maximale de 60°C. L'extrait concentré est ensuite séché par atomisation à 250°C maximum avec ou sans maltodextrine, en fonction des spécifications en traceurs retenues. Ce procédé permet d'obtenir un extrait contenant 20 à 30% de catéchols et 5 à 10% de caféine.

30 Cet exemple n'est pas limitatif et d'autres procédés d'extraction permettant d'obtenir un extrait suffisamment riche en catéchols peuvent être mis en œuvre, notamment en faisant varier les proportions d'eau et d'éthanol, ou en ayant recours à d'autres solvants tels que l'eau, l'acétate d'éthyle, le

méthanol, etc., seuls ou associés en eux. Le choix des solvants retenus permettra de faire varier les teneurs en catéchols et en caféine, l'objectif étant une teneur élevée en catéchols, puisque les catéchols sont principalement à l'origine des 5 propriétés pharmacologiques démontrées ci-dessus.

Dans ce contexte, l'utilisation de thé vert préalablement partiellement décaféiné par tout procédé d'extraction n'altérant pas les catéchols (par exemple le chlorure de méthylène ou gaz carbonique supercritique) est tout à fait envisageable pour 10 obtenir un extrait de thé ne contenant qu'un faible pourcentage de caféine.

Sans pour autant vouloir se limiter à une telle interprétation, il apparaît probable que le mécanisme d'activité des extraits de thé vert, objet de la présente invention, puisse 15 s'expliquer comme suit. Les catéchols présents en forte concentration dans les extraits de thé vert selon l'invention exercent un effet inhibiteur sur la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT), alors que la concentration en caféine des extraits de thé vert selon l'invention agit en inhibant les 20 phosphodiestérases, ce qui conduit à une activité renforcée de la noradrénaline sur la thermogénèse.

REVENDICATIONS

1. Composition pour le traitement curatif et prophylactique de l'obésité, comprenant un extrait de thé vert contenant de 20 5 à 50 % en masse de catéchols exprimés en gallate d'épigallocatéchol (GEGC).

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'extrait de thé vert contient de 20 à 30% en masse de 10 catéchols exprimés en gallate d'épigallocatéchol (GEGC).

3. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que l'extrait de thé vert contient de 5 à 10% en masse de caféine.

15

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'extrait de thé vert présente un rapport de la concentration en catéchols à la concentration en caféine compris entre 2 et 10.

20

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'extrait de thé vert est titré de manière à permettre l'administration d'une dose journalière de 250 à 500 mg, de préférence d'environ 375 mg de catéchols par 25 jour et de 50 à 200 mg, de préférence d'environ 150 mg de caféine par jour.

6. Utilisation d'un extrait ou d'une poudre de thé vert pour la fabrication d'un médicament doté de propriétés anti- 30 lipase et/ou thermogénique, destiné au traitement curatif et prophylactique de l'obésité.

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'extrait de thé vert contient de 20 à 50 %, de préférence de 20 à 30% en masse de catéchols exprimés en gallate d'épigallocatéchol (GEGC).

5

8. Utilisation selon l'une des revendications 6 et 7, caractérisée en ce que l'extrait de thé vert contient de 5 à 10% en masse de caféine.

10

9. Utilisation selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisée en ce que l'extrait de thé vert présente un rapport de la concentration en catéchols à la concentration en caféine compris entre 2 et 10.

15

10. Utilisation selon l'une des revendications 6 à 9, caractérisée en ce que l'extrait de thé vert est titré de manière à permettre l'administration d'une dose journalière de 250 à 500 mg, de préférence d'environ 375 mg de catéchols par jour et de 50 à 200 mg, de préférence d'environ 150 mg de 20 caféine par jour.

25

11. Procédé de traitement esthétique d'un être humain pour améliorer sa silhouette, caractérisé en ce qu'il implique l'administration par voie orale d'un extrait de thé vert enrichi en catéchols pour engendrer une perte de poids ou maintenir un niveau de poids aussi bas que souhaitable.

30

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'extrait de thé vert contient de 20 à 50 %, de préférence de 20 à 30% en masse de catéchols exprimés en gallate d'épigallocatéchol (GEGC).

13. Procédé selon l'une des revendications 11 et 12, caractérisé en ce que l'extrait de thé vert contient de 5 à 10% en masse de caféine.

5 14. Procédé selon l'une des revendications 11 à 13, caractérisé en ce que l'extrait de thé vert présente un rapport de la concentration en catéchols à la concentration en caféine compris entre 2 et 10.

10 15. Procédé selon l'une des revendications 11 à 14, caractérisé en ce que l'extrait de thé vert est titré de manière à permettre l'administration d'une dose journalière de 250 à 500 mg, de préférence d'environ 375 mg de catéchols par jour et de 50 à 200 mg, de préférence d'environ 150 mg de caféine par jour.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No

PCT/FR 00/00065

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K35/78 A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 009, no. 260 (C-309), 17 October 1985 (1985-10-17) & JP 60 114153 A (OOSAKA YAKUHIN KENKYUSHO:KK), 20 June 1985 (1985-06-20) abstract	1,6,11
X	EP 0 456 023 A (NESTLE SA) 13 November 1991 (1991-11-13) column 1, line 14 - line 37	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

22 May 2000

Date of mailing of the International search report

29/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00065

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ADRIAN G. PASCHKA ET AL.: "INDUCTION OF APOPTOSIS IN PROSTATE CANCER CELL LINES BY THE GREEN TEA COMPONENT, (-)-EGIGALLOCATECHIN-3-GALLATE." CANCER LETTERS, vol. 130, no. 1-2, 14 August 1998 (1998-08-14), pages 1-7, XP002117137 NEW YORK, NY, US ISSN: 0304-3835	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00065

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
JP 60114153	A	20-06-1985		NONE
EP 0456023	A	13-11-1991	CH 680854 A	30-11-1992
			AT 107299 T	15-07-1994
			AU 635635 B	25-03-1993
			AU 7595991 A	14-11-1991
			CA 2041934 A	10-11-1991
			DE 69102490 D	21-07-1994
			DE 69102490 T	29-09-1994
			ES 2055485 T	16-08-1994
			IE 65968 B	29-11-1995
			IN 171738 A	26-12-1992
			JP 5086049 A	06-04-1993
			NZ 238069 A	26-03-1992
			PT 97582 A, B	28-02-1992
			US 5107000 A	21-04-1992
			ZA 9103142 A	25-03-1992

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document de recherche internationale No
PCT/FR 00/00065

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K35/78 A61P3/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 009, no. 260 (C-309), 17 octobre 1985 (1985-10-17) & JP 60 114153 A (OSAKA YAKUHIN KENKYUSHO:KK), 20 juin 1985 (1985-06-20) abrégé	1,6,11
X	EP 0 456 023 A (NESTLE SA) 13 novembre 1991 (1991-11-13) colonne 1, ligne 14 – ligne 37	1 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgarion orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré facilement
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 mai 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/05/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Téx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rempp, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document International No
PCT/FR 00/00065

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	ADRIAN G. PASCHKA ET AL.: "INDUCTION OF APOPTOSIS IN PROSTATE CANCER CELL LINES BY THE GREEN TEA COMPONENT, (-)-EGIGALLOCATECHIN-3-GALLATE." CANCER LETTERS, vol. 130, no. 1-2, 14 août 1998 (1998-08-14), pages 1-7, XP002117137 NEW YORK, NY, US ISSN: 0304-3835	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der. Je Internationale No

PCT/FR 00/00065

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
JP 60114153 A	20-06-1985	AUCUN		
EP 0456023 A	13-11-1991	CH 680854 A		30-11-1992
		AT 107299 T		15-07-1994
		AU 635635 B		25-03-1993
		AU 7595991 A		14-11-1991
		CA 2041934 A		10-11-1991
		DE 69102490 D		21-07-1994
		DE 69102490 T		29-09-1994
		ES 2055485 T		16-08-1994
		IE 65968 B		29-11-1995
		IN 171738 A		26-12-1992
		JP 5086049 A		06-04-1993
		NZ 238069 A		26-03-1992
		PT 97582 A, B		28-02-1992
		US 5107000 A		21-04-1992
		ZA 9103142 A		25-03-1992